

539,639

Rec'd PCT/PT 6 JUN 2005

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

10/539639

(43) Date de la publication internationale
5 août 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/065347 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07C 69/007

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003780

(22) Date de dépôt international :

17 décembre 2003 (17.12.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/16308 20 décembre 2002 (20.12.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **RHO-**
DIA CHIMIE [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo,
F-92512 Boulogne-Billancourt Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
SAINT-JALMES, Laurent [FR/FR]; 16, rue La-
touche Tréville, F-69330 Meyzieu (FR). **ROQUES**,
Nicolas [FR/FR]; 25, rue Guilloud, F-69003 Lyon (FR).
BERNARD, Jean-Marie [FR/FR]; Lieudit Les Mures,
320, route du Large, F-69440 Saint-Laurent d'Agnay (FR).(74) Mandataires : **RICALENS**, François etc.; **RHODIA**
SERVICES, 40, rue de la Haie-Coq, F-93306 Aubervilliers
Cedex (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

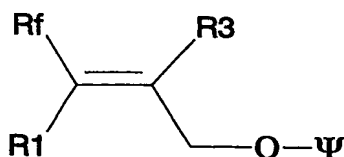
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ESTERS OF ALLYL SUBSTITUTED BY A DIFLUOROMETHYLENE GROUP, METHOD FOR THE SYNTHESIS THEREOF AND USE THEREOF

(54) Titre : ESTERS D'ALLYLE SUBSTITUÉ PAR UN GROUPE DIFLUOROMÉTHYLENE, LEUR PROCÉDE DE SYNTHÈSE ET LEUR UTILISATION



(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I) wherein R_f is a radical carrying a perfluoromethylene group wherein said group ensures a link with the rest of the molecule; R₁ and R₃, which can be the same or different, are selected from hydrogen and alkyl or aryl radicals; Ψ is an electro-attracting group such that Ψ-O-H is an acid whose pK_a (in water) is at the most equal to 8, advantageously to 6, preferably 5. Said compounds are used for the synthesis of nitrogenous heterocycles.

(I)

(57) Abrégé : La présente invention vise un composé de Formule (I) dans laquelle: R_f est un radical porteur d'un groupe perfluorométhylène lequel groupe assure la liaison avec le reste de la molécule : R₁ et R₃, qui peuvent être les mêmes ou différents, sont choisis parmi l'hydrogène et les radicaux alcoyles ou aryles; Ψ est un groupe électro-attracteur tel que Ψ-O-H soit un acide dont le pK_a (dans l'eau) est au plus égal à 8, avantageusement à 6, de préférence à 5. Ces composés sont utiles pour la synthèse d'hétérocycles azotés.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/065347 A1

**ESTERS D'ALLYLE SUBSTITUE
PAR UN GROUPE DIFLUOROMETHYLENE,
LEUR PROCEDE DE SYNTHESE ET LEUR UTILISATION**

5

La présente invention a pour objet des composés formant un ester d'allyle substitué par un groupe difluorométhylène.

10 Elle a également pour objet une voie de synthèse de ces composés ainsi que leur utilisation dans des procédés de cycloadditions, notamment des cycloadditions 3+2.

Au cours de la dernière décennie, les composés porteurs de groupes fluoroalcoylés ont pris beaucoup d'ampleur, notamment dans l'agrochimie et les produits
15 pharmaceutiques.

En particulier, les hétérocycles, notamment azotés et notamment à 5 chaînons, sont devenus relativement fréquents quand ils portent des groupements (-CF₂). Toutefois, la synthèse de tels composés est difficile et nécessite souvent une séquence d'étapes
20 élevée.

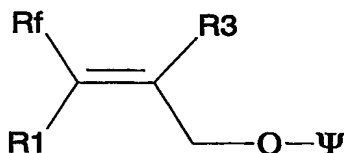
Aussi, un des buts de la présente invention est de fournir une famille de précurseur des ces hétérocycles azotés. L'utilisation de ces précurseurs devant être aisée, ne doit pas nécessiter de nombreuses étapes.

25

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé de synthèse desdits précurseurs.

Un autre but de la présente invention est de fournir une technique d'utilisation de ces
30 précurseurs.

Ces buts, et d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints au moyen de composés de formule (I) :



dans laquelle :

- ❖ R_1 est un radical porteur d'un groupe perfluorométhylène lequel groupe assure la liaison avec le reste de la molécule :
- 5 ❖ R_1 et R_3 , qui peuvent être les mêmes ou différents, sont choisis parmi l'hydrogène et les radicaux alcoyles ou ayles ;

Ψ est un groupe électroattracteur tel que Ψ -O-H soit un acide dont le pKa (dans l'eau) est au plus égal à 8, avantageusement à 6, de préférence à 5.

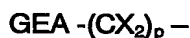
- 10 Selon la présente invention, il est souhaitable que le groupe Ψ -O-H constitue un acide dont le pKa est au moins égal à 1, avantageusement à 2. En effet, il est souhaitable que le groupe Ψ -O⁻ ne constitue pas un bon groupe partant, et ce, tant pour l'utilisation comme précurseur de cycloaddition que pour sa synthèse.

- 15 Il est souhaitable que R_1 et R_3 n'encombrent pas trop la molécule, aussi convient-il d'éviter que R_1 et/ou R_3 soient attachés à la double-liaison par un carbone tertiaire, voire secondaire.

- 20 Ainsi, il est préférable qu'au moins un des R_1 et R_3 soit un alcoyle léger (léger, c'est-à-dire d'au plus 4 carbones) ou mieux encore, un hydrogène.

Ainsi, il est préféré que R_1 soit hydrogène ; il est également préféré que R_3 soit hydrogène ; et il est encore plus préféré que R_1 et R_3 soient hydrogènes.

- 25 Avantageusement R_1 est de formule (II)



où :

- les X, semblables (c'est-à-dire qu'ils sont identiques) ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ avec n entier au plus égal à 5, de
- 30 préférence à 2, avec la condition que les X du groupement méthylène porteur de la liaison ouverte ne soient pas chlore et que l'un d'entre eux au moins soit un atome de fluor, avantageusement les X du méthylène porteur de la liaison ouverte sont ou bien des atomes de fluor ou bien un atome de fluor et un radical de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ (de
- 35 tels radicaux sont en effet considérés comme étant électroniquement voisins des atomes de fluor),
- GEA est un groupe hydrocarboné ou électro-attracteur (c'est à dire que la constante de Hammett σ_p (sigma p) est >0 , avantageusement au moins égal

à, 0,2), de préférence inerte, avantageusement, quand p est égal à 1, un groupe électroattracteur(cf. lignes précédentes) ;

- p est un entier positif, c'est-à-dire qu'il ne peut comprendre la valeur 0.

5 GEA est avantageusement fluor surtout quand p est inférieur ou égal à 2.

Les X sont avantageusement tous des fluors surtout quand p est inférieur ou égal à 2.

Une autre valeur de GEA (groupe électroattracteur) est la valeur chlore ; dans ce cas,
10 GEA est un chlore.

p représente un entier avantageusement au plus égal à 4, de préférence à 2 ;

GEA représente avantageusement un groupe électroattracteur dont les éventuelles
15 fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule C_nF_{2n+1} , avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5,

Le nombre total de carbones de R_f est avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

20

Il est intéressant que R_f soit de formule C_rF_{2r+1} avec r entier positif allant de 1 à 10, avantageusement de 1 à 5, de préférence de 1 à 3.

La présente invention est particulièrement intéressante pour les R_f de bas poids
25 moléculaire, c'est-à-dire ceux qui sont relativement volatils (c'est-à-dire correspondant à un R_fH dont le point d'ébullition sous pression atmosphérique est au plus égal à 100°C). La technique est particulièrement intéressante pour les R_f ayant un radical présentant un nombre impair de carbones et une mention particulière doit être faite pour les R_f en C_1 , C_2 et C_3 . Ainsi les radicaux trifluorométhyle, pentafluoroéthyle et heptafluoropropyles
30 comptent parmi les valeurs préférées du R_f .

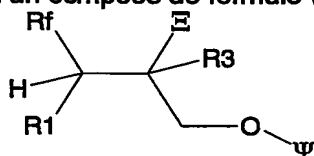
Selon la présente invention, il est préférable que Ψ représente un acyle, avantageusement tel que le pKa (mesuré ou ramené à une valeur dans l'eau) soit au moins égal à environ 2 (l'expression environ sert ici à souligner que le nombre qui le suit
35 correspond à un arrondi mathématique), avantageusement à environ 3.

Usuellement $\Psi-O-H$ est un acide alcanolique, avantageusement de 1 à 8 atomes de carbone, de préférence de 2 à 5.

Economiquement, la valeur de Ψ égale à acétyle est la plus intéressante.

Ainsi que cela a été mentionné plus haut, un autre but de la présente invention est de
5 fournir une voie d'accès aisée aux molécules mentionnées ci-dessus.

Ce but est atteint au moyen d'un procédé de synthèse du composé de formule (I), qui comporte la mise en contact d'un composé de formule (III) :



10 (Où Ξ (xi) représente un groupe partant halogène (plus lourd que le fluor, av
chlore ou brome) ou pseudohalogène tel que Ξ H présente une constante de
Hammett au moins égale à celle de l'acide trifluoroacétique, avantageusement
au moins égale à celle de l'acide mésoylique) avec une base choisie parmi les
bases azotées fortes dont l'acide associé présente un pK_a au moins égal à 12 parmi
15 les bases anioniques avec la condition que lorsque la base est une base anionique
non azotée cette dernière est en présence d'un solvant ou un mélange de solvants
polaires.

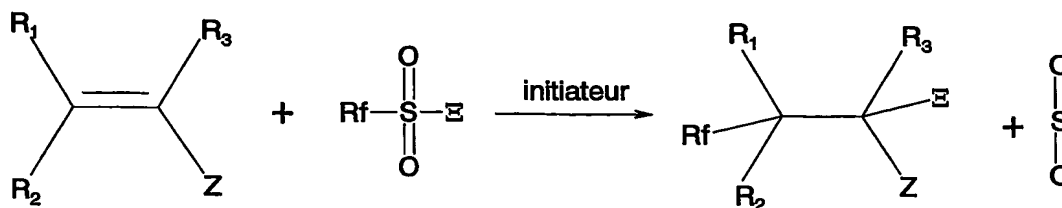
Jusqu'à ce jour, l'accès aux composés de formule (I) n'est pas décrit ; une bonne raison
20 pour cela, est que la voie la plus directe à partir de composés connus est difficile est
malaisée et, en général, conduit à des produits autres que celui désiré (voir en
particulier les exemples comparatifs).

Les composés de formule (III) sont des composés fragiles dont la purification est
25 souvent difficile, voire quasiment impossible, en raison de l'instabilité, notamment
thermique, des composés de formule (III), surtout quand Ξ représente un halogène
formant un bon groupe partant tel que brome ou iode.

Le dérivé chloré est un peu plus stable.

La technique de synthèse des composés de formule (III) a été décrite dans la demande
30 internationale PCT WO 01/58833, déposée au nom de la Demanderesse.

D'une manière générale, on peut réaliser la synthèse des composés de formule (III) par
la réaction définie par l'équation ci-après :



avec Z représentant un groupe méthylène (éventuellement substitué mais de préférence non substitué) porteur de $\Psi\text{-O-}$ et Ξ limité ici à Cl et Br, voire I (mais l'iodure de sulfonyle n'est pas stable ; son existence qui ne pourrait être que transitoire, n'a pas été démontrée et ne peut être mise en œuvre, sauf à le faire in situ).

L'arrachement de l'acide $\text{H}\Xi$ de la molécule de formule (III) pour donner la molécule de formule (I) est difficile à contrôler, la plupart des bases donnant des réactions de substitution nucléophile ou de dégradation, voire d'élimination d'un halogène du groupe Rf.

A la suite de l'étude qui a mené à la présente invention, il a été montré qu'en choisissant certaines bases, la réaction pouvait avoir lieu dans le sens désiré. Il a également été montré que d'autres bases pouvaient être utilisées à condition de choisir les conditions opératoires, et notamment le milieu réactionnel.

On peut ainsi indiquer que peuvent donner de bons résultats les bases ci-après :

- les bases non anioniques dans lesquelles un doublet d'azote est conjugué avec une liaison double carbone-azote ; ces bases peuvent être utilisées, soit seules en quantités stœchiométriques ou sur-stœchiométriques, soit être utilisées en quantités quatalitiques avec une autre base, de préférence plus basique que ces dites bases non-anioniques ; en particulier ces bases peuvent être utilisées avec les bases ci-après, qui elles sont en principe utilisées en quantités stœchiométriques ou sur-stœchiométriques ;
- les bases azotées anioniques qui donnent de bons résultats, mais sont en général coûteuses, et dont l'effet est d'autant meilleur que l'on utilise comme solvants des solvants polaires aprotiques ;
- les bases anioniques non azotées, avantageusement non issues d'un alcool ou de l'eau (les ions hydroxydes et alcoolates sont respectivement à proscrire et de préférence à éviter). Ces bases ne donnent de bons résultats que lorsqu'on utilise un solvant polaire dont l'indice donneur est au moins égal à 10, avantageusement à 15, de préférence à 20.

- Lorsque les solvants polaires sont utilisés selon le procédé de l'invention, il est préférable que ces solvants polaires présentent une constante diélectrique ϵ (epsilon) au moins égale à 7. Par ailleurs, lorsque le solvant est basique, c'est-à-dire lorsqu'il
- 5 présente un nombre donneur élevé (supérieur à 20), il est préférable que cette basicité soit relativement faible au sens de la basicité de Bronsted, c'est-à-dire que le pKa de l'acide associé dudit solvant soit supérieur à 5, avantageusement à 6, plus préférentiellement à 7.
- 10 Avantageusement, ledit milieu réactionnel est aprotique et anhydre. En particulier, il est souhaitable que ce milieu aprotique et anhydre soit tel que l'acide le plus fort présent dans le milieu, compte non tenu du substrat présente un pKa au moins égal à 20, mieux à 25, avantageusement à 30, de préférence à 35. Cette contrainte vise à éviter les réactions parasites lors de l'arrachement du proton du substrat par la base ; en effet les
- 15 anions issus de l'arrachement d'un proton par une base sont des nucléophiles qui peuvent conduire à une réaction de substitution nucléophile laquelle n'est pas désirée.

- Ainsi il est préférable qu'il ne se forme pas de tels anions. D'une manière plus générale il est préférable que les constituants du mélange réactionnel ne soit pas, au contact de
- 20 la base utilisée, susceptibles de donner des anions nucléophiles. Les acides forts ($\text{pKa} \leq 2$), voire même moyens ($2 < \text{pKa} \leq 4,5$) ne gênent pas à proprement parler la réaction car ils consomment de la base en ne donnant que des anions peu ou pas nucléophiles, et donc que peu ou pas de réaction(s) parasite(s). Les acides associés aux bases selon la présente invention, ou découlant d'elles, ne nuisent évidemment pas à la présente
- 25 invention. C'est la raison pour laquelle les ions hydroxydes, voire alcoolates, ne conviennent pas aux procédés selon la présente invention. En effet, ils conduisent à des molécules qui sont à éviter comme solvants.

- Ainsi, il est préférable que, dans le réactif, la teneur en atomes d'hydrogène labiles
- 30 (c'est-à-dire ceux ne correspondant pas aux pKa spécifiés ci-dessus) soit au plus égale à 1/3, avantageusement à 1/4, de préférence à 10% (en moles), par rapport à la teneur initiale en celui de ladite base ou dudit composé de formule (III) qui n'est pas en excès.

- Un des avantages des cryptants est de permettre de s'affranchir au moins partiellement
- 35 des solvants à fort indice donneur.

Pour la définition de l'indice donneur (ou nombre donneur : "donor number") on peut se référer à l'ouvrage de Christian Reichardt, *Solvents and solvents effects in organic*

chemistry, p. 19 (1988), ouvrage où l'on trouve comme définition le négatif de l'enthalpie $^2(-\Delta H$ exprimé en kilocalorie/mol) de l'interaction entre le solvant et le pentachlorure d'antimoine dans une solution diluée de dichlorométhane.

- 5 Dans le cas des mélanges de solvants, ou de solvants contenant des cryptants, l'indice donneur sera calculé par fonction donneuse en multipliant l'indice donneur de chacun des solvants par la fraction molaire qu'il représente et en faisant la somme de ces produits.
- 10 Parmi les bases azotées anioniques, il convient de citer les sels, notamment alcalins ou alcalinoterreux, d'amines, silylées ou non, ainsi que de silylamines. Parmi les sels donnant les meilleurs résultats, il convient de citer les disilylamines salifiées et notamment les sels, en particulier alcalins ou alcalinoterreux, de l'hexaméthylidisilazane (HMDZ).
- 15 Parmi les bases anioniques non azotées, il convient de citer les bases non oxygénées telles que par exemple les hydrures alcalins ou alcalinoterreux, et les sels d'alcane tels que le butyllithium et les carbonates alcalins. Il convient de rappeler que les bases de cette famille doivent être utilisées en présence de solvants polaires.
- 20 Rappelons qu'il est souhaitable d'utiliser des solvants facilement distillables (Eb inférieur ou égal à 120°C) et/ou miscibles à l'eau, avantageusement en toute proportion afin de traiter plus aisément le mélange réactionnel.
- 25 Les bases donnant les meilleurs résultats sont les bases comportant 2 atomes d'azote conjugués comme cela a déjà été mentionné et comme cela est détaillé ci-après.

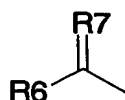
Selon un mode avantageux de mise en œuvre selon la présente invention ladite base est azotée et non anionique et répond à la formule (IV) :

- 30
$$D-A''=A-R_2$$
- où A est un atome métalloïde de la colonne VB (colonne de l'azote, et avantageusement ce dernier) (la classification périodique des éléments utilisée dans la présente demande est celle du supplément au Bulletin de la Société Chimique de France, janvier 1966, n° 1).
- 35 - où A'' est un atome de carbone porteur d'hydrogène ou substitué par un radical hydrocarboné R_s,
- où le radical D est :
- ⇒ ou bien un métalloïde porteur de doublet choisi parmi :

- les chalcogènes avantageusement monosubstitués par un radical monovalent R_6 (auquel cas les chalcogènes constituent ledit métalloïde porteur de doublet),
 - les métalloïdes de la colonne VB, notamment azote ou phosphore (auquel cas les métalloïdes de la colonne V constituent ledit métalloïde porteur de doublet), de
- 5 préférence azote, lesquels métalloïdes de la colonne VB sont avantageusement disubstitués par deux radicaux hydrocarbonés monovalents R_6 , et R'_6 pour former un radical D de formule $-A' (R_6)(R'_6)$;
- ⇒ ou bien un radical porteur, à la fois d'un atome métalloïde et d'au moins une insaturation, ladite ou lesdites insaturations assurant la conjugaison entre un doublet
- 10 dudit atome métalloïde et la double-liaison $-A3 =A-$; ce groupe est relié au reste de la molécule par une liaison simple portée par un atome choisi parmi les atomes de carbone d'hybridation sp^2 substitués par une fonction ou un radical divalent R_7 porteurs d'un hydrogène ou éventuellement substitués par un radical carboné R_6 .
- 15 Il convient de rappeler que dans cette formule les métalloïdes de la colonne VB sont de préférence un azote, que ce soit pour A'' ou pour A' .

Lorsque A'' est un atome de colonne VB, et notamment un azote, il est préféré que D soit choisi parmi ceux décrits ci-dessus et dont la liaison simple assurant le lien avec le

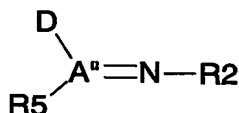
20 reste de la molécule est portée par un atome choisi parmi les atomes de carbone d'hybridation sp^2 substitués par une fonction ou par un radical bivalent R_7 porteur d'un hydrogène ou éventuellement substitué par un radical carboné R_6 pour donner une formule de D spécifiée ci-après :



- 25 Lorsque ledit carbone est porteur d'un hydrogène, cet hydrogène se trouve en lieu et place de R_6 pour ainsi donner à R_6 la valeur Hydrogène.
- Comme cela a été dit précédemment, il est souhaitable que la base de formule (IV) comporte un atome métalloïde (saturé, c'est-à-dire non porteur de double-liaison), présentant une résonance (ou conjugaison) avec une liaison π reliant deux atomes
- 30 dont au moins un est un atome disubstitué et chargé positivement de la colonne VB ; avantageusement une base organique comportant un atome trivalent de la colonne VB (colonne de l'azote dans le tableau de Mendeleïev), avantageusement de l'azote, atome dont le doublet est conjugué directement ou indirectement à une liaison π reliant deux atomes, dont au moins un est un atome de la colonne VB (à
- 35 savoir A).

Selon une mise en œuvre particulièrement avantageuse de la présente invention, ladite liaison π reliant deux atomes est la liaison π d'une fonction imine ($>C=N-$).

Cette fonction imine peut être écrite de la manière ci après :



5 - avec A'' représentant un carbone,

- avec D choisi parmi :

- les chalcogènes monosubstitués par un radical monovalent R_6 ,
- un métalloïde de la colonne VB, azote avantageusement substitué par deux radicaux monovalents R_6 et R'_6 notamment ou phosphore, de préférence azote;

10 et

- ceux décrits précédemment où le lien avec le reste de la molécule est assuré par une liaison portée par les atomes de carbone sp^2 substitués par une fonction ou un radical divalent R_7 porteurs d'un hydrogène où éventuellement substitués par un radical carboné R_6 .

15

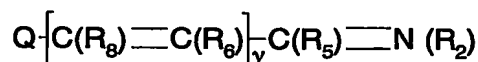
Le radical R_5 est choisi parmi l'hydrogène, les valeurs de D et parmi les radicaux hydrocarbonés, avantageusement aryles et surtout alcoyles.

20 Il est préférable que le radical D et cette fonction imine soient disposés de telle manière que les atomes d'azote et dudit métalloïde soient le plus éloignés possible, en d'autres termes et par exemple, que l'azote de la fonction imine soit celui des deux atomes reliés par la liaison π qui est le plus éloigné de l'atome trivalent de la colonne V. Ce qui vient d'être dit à propos de la fonction imine est général pour tous les atomes de la colonne VB reliés par la liaison π dans le cas où la liaison π comporte un atome de

25 carbone et un atome de la colonne V.

Selon la présente invention, il est préféré que le cation organique comportant un atome trivalent de la colonne VB dont le doublet est conjugué à une liaison π , présente un enchaînement, ou plutôt un squelette, de formule $> \text{N} - [\text{C} = \text{C}]_\nu - \text{C} = \text{N}^+ <$, avec ν égal à

30 zéro ou un entier choisi dans l'intervalle fermé (c'est-à-dire comprenant les bornes) 1 à 4, avantageusement de 1 à 3, de préférence de 1 à 2. De préférence l'enchaînement précédent répond à la formule :



- avec Q représentant

- un chalcogène substitué par un radical aliphatique ou aromatique R_9 ;

ou

- un phosphore disubstitué ou plus préférentiellement un azote disubstitué par deux radicaux, identiques ou différents, aliphatique ou aromatique R_9 et R_{10} : $(R_{10})(R_9)N$;

- avec v égal à zéro ou un entier choisi dans l'intervalle fermé (c'est-à-dire comprenant les bornes) 1 à 4, avantageusement de 1 à 3, de préférence de 1 à 2 et où, R_2 est choisi parmi les dérivés hydrocarbonés, avantageusement alcoyles d'au plus 4 atomes de carbone et l'hydrogène.

10

Avantageusement, selon la présente invention, ledit atome trivalent de la colonne VB forme ou constitue une amine tertiaire.

Plus précisément, il est souhaitable que ladite base organique comportant un atome trivalent de la colonne VB dont le doublet est conjugué à une liaison π constitue une molécule de formule suivante :

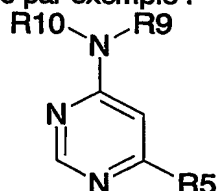
15
$$(R_{10})(R_9)N-[C(R_8)=C(R_6)]_v-C(R_5)=N-(R_2)$$

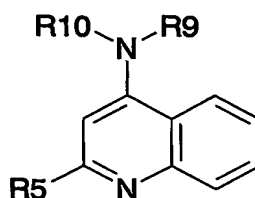
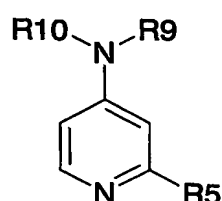
avec v égal à zéro ou un entier choisi dans l'intervalle fermé (c'est-à-dire comprenant les bornes) 1 à 4, avantageusement de 1 à 3, de préférence de 1 à 2 et où R_2 , R_5 , R_6 et R_8 ,
 20 identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes hydrocarbonés, avantageusement alcoyles d'au plus 4 atomes de carbone et l'hydrogène et où R_{10} et R_9 , identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes hydrocarbonés, avantageusement alcoyles d'au plus 4 atomes de carbone, un ou deux des substituants, R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 et R_{10} pouvant être reliés à d'autre(s) substituant(s) restant pour
 25 former un, deux ou plusieurs cycles, notamment aromatiques, voir ci après.

L'effet potentialisation de la base est particulièrement marqué quand ladite liaison π reliant deux atomes est intracyclique (ou qu'une forme mésomère soit intracyclique), même quand elle est intracyclique dans un cycle aromatique.

30

C'est notamment le cas des cycles pyridiniques, diaziniques (de préférence métadiaziniques, voir formules infra) et des cycles qui en sont dérivés comme la quinoléine ou l'isoquinoéline comme par exemple :

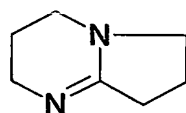




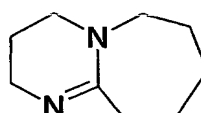
- Plus spécifiquement la base organique comportant un atome métalloïde saturé, présentant une résonance avec une liaison π peut être avantageusement choisie parmi les dialcoylaminopyridines, notamment en position para- ou ortho- (c'est-à-dire en position 2 de la pyridine ou 4 voir formule ci dessus).

Ainsi, ladite base porteuse d'au moins 2 azotes trivalents est avantageusement telle que lesdits 2 azotes trivalents forment un système de liaison comportant une imine conjuguée avec le doublet d'une amine.

- Les amines qui, telles la DBU (DiazaBicycloUndécène, qui a 9 atomes carbone) ou la DBN (DiazaBicycloNonène qui a 7 atomes de carbone), forment avec la fonction imine une fonction amidine substituée, avantageusement intracyclique à 1, voire à 2 cycles, constituent également des bases particulièrement intéressantes pour mettre en œuvre la présente invention. Des exemples de telles bases sont à trouver dans les diazabicycloalcènes de 6 à 15 atomes de carbone :



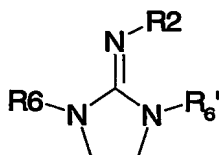
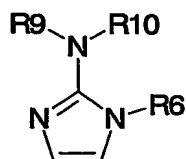
DBN



DBU

Les cycles à cinq chaînons sont également intéressants quand ils possèdent deux ou trois hétéroatomes.

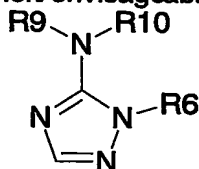
- Par exemple les structures du type imidazole, oxazole ou guanidine cyclique, voire indolique :



R_6' et R_6'' ont la même valeur que R_6 .

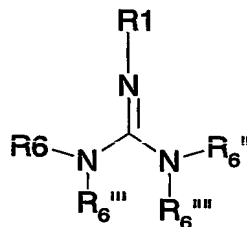
Il est possible de substituer les sommets libres aryliques (engagé dans un aromatique) ou aliphatique (dont le point d'attache est un carbone sp^3). Mais cela présente assez peu d'intérêt et l'inconvénient d'alourdir la base.

- 5 Les structures triazoles sont également envisageables :



Les structures pyrazoles sont également possibles.

- 10 Il convient également de mentionner que parmi les structures non cycliques, il peut y avoir un certain intérêt à utiliser des structures guanidine qui présentent la caractéristique d'être facilement dérivées de la guanidine et de présenter une formule fortement résonante :



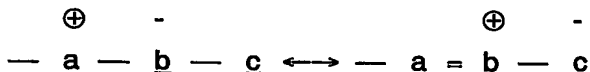
- 15 où R_6'' et R_6''' sont choisis parmi les mêmes valeurs que R_6 ; ils peuvent être identiques ou différents des autres R_6 , ainsi que des R_2 . Il est préférable si l'on veut des composés à bas point de fusion que la molécule soit dissymétrique. R_6'' et R_6''' peuvent être reliés entre eux pour former des cycles, avantageusement aromatique.
- 20 Il est souhaitable que la masse moléculaire de la base soit au plus égale à 300, avantageusement à 250, plus préférentiellement à 200. Lorsque les bases sont polyfonctionnelles (c'est-à-dire portent plusieurs systèmes basiques tels que décrit ci dessus), ces valeurs doivent être ramenées par fonction basique $D-A^u=A-R_2$.

- 25 Un autre but de la présente invention est de trouver une technique de cycloaddition susceptible de fonctionner avec les composés de formule (I).

- 30 Au cours de l'étude qui a mené à la présente invention, il a pu être démontré que, à condition de se placer dans des conditions relativement douces, c'est-à-dire à une température inférieure à 150°C , de préférence au plus égale à 100°C , les cycloadditions, ou cyclocondensations, avec un co-substrat porteur de 2 double-

liaisons donnent de bons résultats et que leur utilisation donne des cycles, notamment des hétérocycles substitués par un groupe R_f .

- 5 Quoiqu'il soit possible de faire des cycloadditions de type 2+4, un des intérêts principaux de la présente invention est de fournir l'accès aisé aux hétérocycles par une addition de type 3+2, et notamment des cycloadditions 1,3 dipolaires. Avantageusement le co-substrat est un composé organique porteur d'un azote pentavalent lui-même porteur de 2 double-liaisons (y compris les liaisons de type donneur-accepteur) dont au moins une double-liaison relie ledit azote à un carbone.
- 10 En particulier, les co-substrats fournissant la partie de 3 atomes correspondent aux formes canoniques dipolaires d'après :



- 15 Ici b peut être un azote, éventuellement substitué, a et c peuvent être oxygène, azote ou carbone, ces deux derniers atomes pouvant porter un radical hydrocarboné ou un hydrogène.

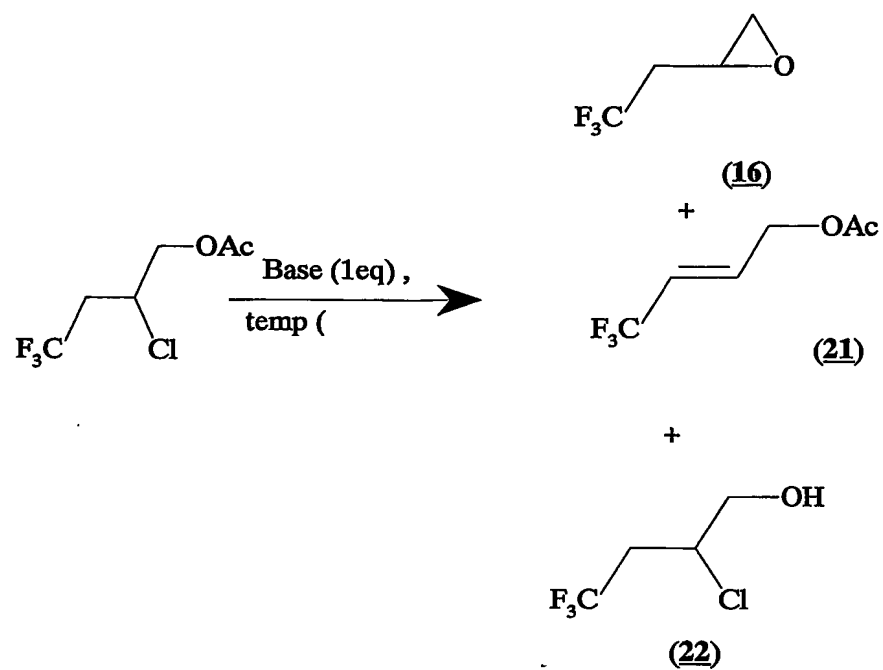
- 20 Pour ce type de réaction, il est fait référence à l'ouvrage général *Advance Organic Chemistry, third edition, par Jerry March, page 743 et suivantes*, et aux documents cités dans ce livre de référence.

- 25 Le chauffage de ces composés donne, en présence d'un solvant ou non, une cycloaddition même sans catalyseur. Toutefois, certains des composés dont la forme canonique a été évoquée ci-dessus doivent être synthétisés in situ.

Les exemples non limitatifs ci-après illustrent l'invention.

Exemple 1 - Déshydrohalogénéation du précurseur $CF_3CH_2CHClCH_2OAc$

- 30 Ici R_f est trifluorométhyle, R_1 et R_3 sont hydrogène et X est chlore.



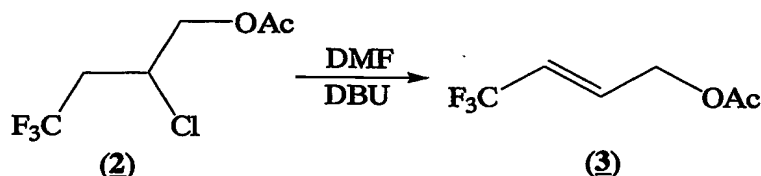
L'équation de la réaction est donnée ci-après avec certaines des impuretés identifiées :

Bases (pKa de l'acide associé)	(3a) mmol	Base éq	Solvants	t (h)	Temp (°C)	TT ^(a) (3a)%	RR ^(a) (16)%	RR ^(a) (21) %	RR ^(a) (22)%	RT%
DBU(12)	1,1	1	Diisopropyl Ether ND~18	17	0 ^(b) à t.a.	59	0	49,1	0	83,22
DBU(12)	1,1	1	Diisopropyl Ether	4	50	69,2	0	71,2	0	102,89
DBU(12)	1,1	1	Diisopropyl Ether	4	70	91	0	77,5	0	85,16
Et ₃ N(10,8)	1,1	1	Diisopropyl Ether	17	20	14,5	0	0	0	0,00
Et ₃ N	1,1	1	Diisopropyl Ether	4	50	5,8	0	0	0	0,00
dabco	1,1	1	Diisopropyl Ether	4	50	4,75	0	traces	0	12,63
NaH(31)	2,44	0,9	PhCl	4	0 ^(b) à t.a.	41,1	2,2	0	25,2	0,00
NaH(31)	0,98	0,9	THF (ND = 20)	4	0 ^(b) à t.a.	67	1,5	59,5	7,85	88,81
KHMDZ (27)	1,8	0,6	THF	4	0 ^(b) à t.a.	47,5	0	42	0	88,42
MeONa(15)	2,24	1	Diisopropyl Ether	4	0 ^(b) à t.a.	96	3,7	traces	23,3	2,60
MeONa	2,80	0,8	Diisopropyl Ether	4	0 ^(b) à t.a.	84,8	n.d. ^(d)	n.d. ^(d)	56,8	nd
MeONa	1,54	1,4	MeOH	4	0 ^(b) à t.a.	100	10,2	0	60,6	0,00

(a) RMN ¹⁹F avec étalon interne (b) ajout à 0°C puis on laisse réagir à t.a. (c) ajout sous 0°C et on laisse dans le bain de glace ½ heure puis on laisse réagir à t.a. (d) (16) et (21) n'ont pu être séparés par RMN ¹⁹F (16) + (21)=12,3%

Exemple 2 - Déshydrohalogénéation du précurseur $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CHClCH}_2\text{OAc}$ en présence de DMF

5

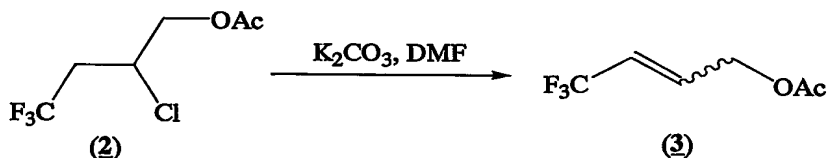


Charges	RR(isolé)%
(2) : 1830 g [8,95 mol] DBU : 1500 g [9,85 mol] DMF : 7,5 litres 25°C, 2 à 3 heures	80%

Exemple 3 - Déshydrohalogénéation du précurseur $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CHClCH}_2\text{OAc}$ au moyen de carbonate de potassium

10

Il a été démontré que le carbonate de potassium, permet d'effectuer cette réaction de déshydrochloration non plus à 25°C mais à 60°C et dans des solvants aprotiques dipolaires comme le DMF ou la NMP (ND = 27,3) :



Effet de la concentration :

15

(DMF, K_2CO_3 (5 éq.), 60°C, 4 h)

% poids ^(a)	TT(2)% ^(b)	RR(3)% ^(b)
11%	100	92% (E + Z)
16,5%	100	85,5% (E + Z)

(a) masse de (2) / masse de DMF (b) Dosage par RMN ^{19}F avec étalon interne.

Effet de la quantité de K_2CO_3 :

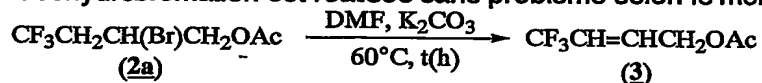
K_2CO_3 (nbe éq)	TT (2) ^(a) (% mol)	RR (3) ^(a) (% mol)
5	100	88 + 10
3	100	86 + 9
1.5	99	87 + 9

(a) Dosage par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

Conditions opératoires: 60°C, 1 h, 3 g (15 mmol) de (2) pour 28,5 g de DMF soit en fonction de la stoechiométrie en K₂CO₃ entre 7 et 8,7% poids.

Exemple 4 - déshydrohalogénéation du précurseur CF₃CH₂CHBrCH₂OAc

- 5 La réaction de déshydrobromation est réalisée sans problème selon le même principe :



Temps ^(a)	(2a) ^(b)	(3E) ^(b)	(3Z) ^(b)
45 min	52,2	43	4,8
2 h	31,4	61,7	6,9
3 h	18,7	72,9	8,2
4 h	12,5	78,5	8,9
5 h	7,8	82,9	9,3
6,5 h	2,4	87,6	9,9

a) Essai 02JGR910 : essai en RPAS 100 ml avec double enveloppe, agitation : 4 pâles inclinées (600 T/min) : **2a** (10 g à 96% poids, 38,5 mmol), DMF (35 g), K₂CO₃ (18 g, 0,130 mol), b) % aire CPG

10

Le milieu réactionnel est laissé une nuit à température ambiante avant traitement. Après filtration (verre filtré n°4) et lavage du gâteau avec 10 ml de DMF, le filtrat est coulé sur 20 ml d'eau et cette phase aqueuse est extraite avec du MTBE (3*25 ml). La couche organique est dosée par RMN ¹⁹F avec étalon interne :

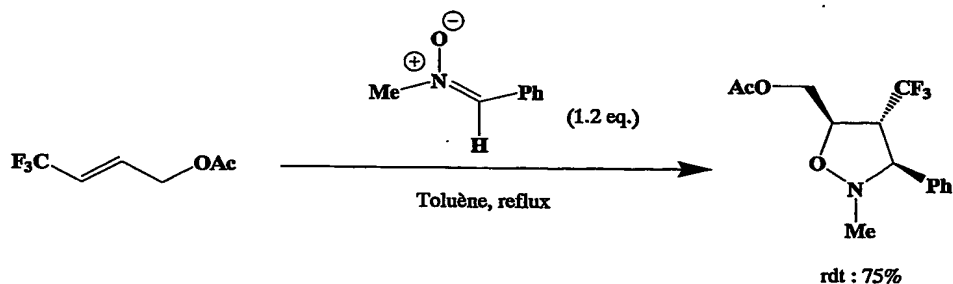
CF ₃ CH ₂ - CHBrCH ₂ OAc	CF ₃ CH=CHCH ₂ OAc (E)	CF ₃ CH=CHCH ₂ OAc (Z)
TT = 100%	RR = 74,5%	RR = 8%

15

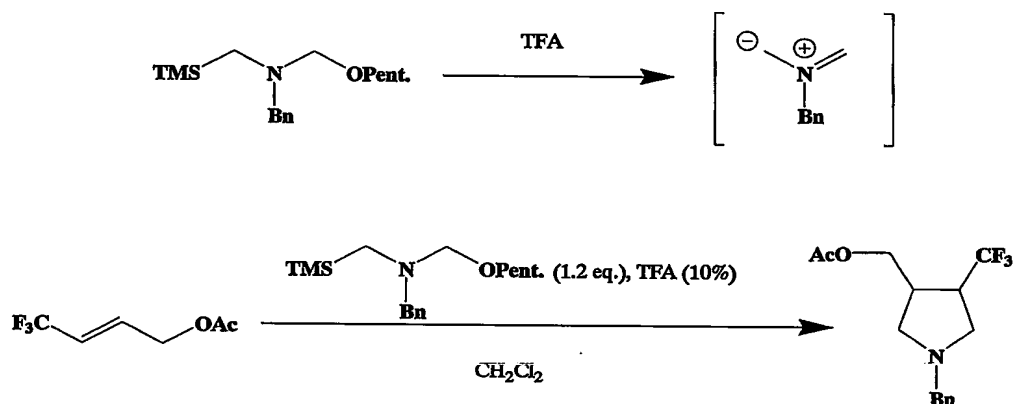
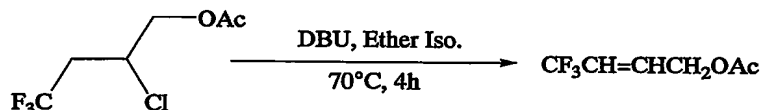
Exemple 5 - Cycloaddition mettant en jeu $\text{CF}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OAc}$

Synthèse d'hétérocycles originaux

a)



5 b)

**Exemple 6 – Déshydrochloration avec la DBU**10 Synthèse de $\text{CF}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OAc}$ 

15 Dans un tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition et d'une agitation magnétique, on charge l'acétate de 2-chloro-4,4,4-trifluorobutyle (**3a**) (12 g 58,9 mmol) et le diisopropyl éther (135 ml 0,95 mol). On additionne goutte à goutte la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (8,98 g 59 mmol) en 25 minutes.

20 Le milieu réactionnel est chauffé à 70°C pendant 4 heures. On suit l'évolution par des injections en CPG. En fin de réaction on détermine par dosage CPG avec étalon interne un rendement en produit formé de 77,5%.

On coule le milieu réactionnel dans 200 ml d'eau. On extrait avec 3 fois 100 ml de diisopropyl éther et on sèche les phases organiques préalablement regroupées sur sulfate de magnésium. Après concentration à pression atmosphérique du diisopropyl éther, on isole 7 g (Rdt : 71%) de l'acétate de trifluorobuténol par distillation classique.

5

Exemple de déshydrobromation avec le K_2CO_3

Dans un réacteur de 100 ml double enveloppé possédant une agitation mécanique, on introduit la NMP anhydre (10,25 g), le carbonate de potassium (5,13 g, 37,15 mmol) puis $CF_3CH_2CHBrCH_2OAc$ (9,13 g (78% poids), 28,6 mmol (1 éq.)). Le milieu réactionnel est porté à 60°C durant 4-6h. On suit l'évolution de la réaction par CPG (TT = 100%, RR = 95%).

10

En fin de réaction on distille du milieu réactionnel directement l'acétate de trifluorobuténol.

Péb. = 45°C sous 30 mBar.

15

Caractérisation structurale :

- Absorbances caractéristiques du spectre IR :

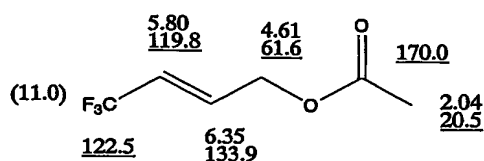
1750 cm^{-1} $\nu C=O$ et 1230 cm^{-1} $\nu C-O$ fonction acétate

1690 cm^{-1} $\nu C=C$ et $\delta C-H$ (out of plane) insaturation du type trans

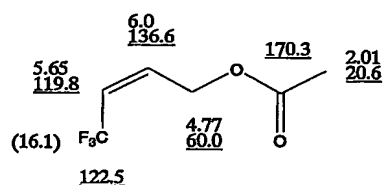
1127 cm^{-1} $\nu C-F$

20

- Déplacements chimiques des raies de résonance du proton, du fluor-19 et du carbone-13 (dans $CDCl_3$) :



89.5 %



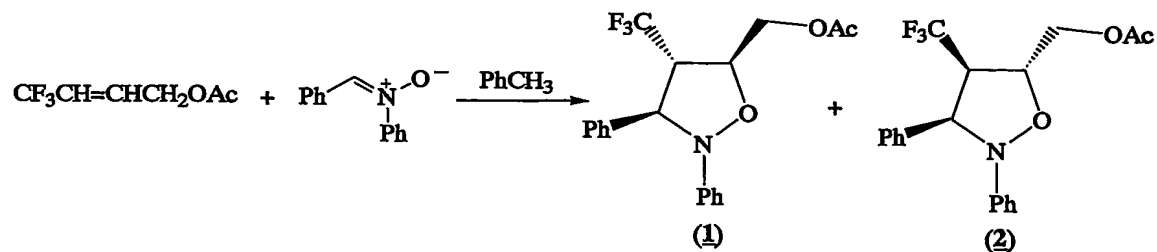
10.5 %

25

Déplacements chimiques 1H

() Déplacements chimiques ^{19}F

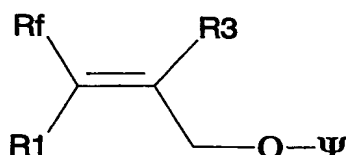
Déplacements chimiques ^{13}C

Exemple 7 - Valorisation de $\text{CF}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OAc}$ 

- 5 Dans un ballon de 10 ml muni d'un réfrigérant sont additionnés successivement et à température ambiante : 213 mg (1.27 mmol) d'acétate de 4,4,4-trifluorobuténol (93/7 E/Z, 100% poids), 3 g de toluène et 228 mg (1.12 mmol) de N, α -diphénylnitrone (97% poids). La solution est portée au reflux du solvant (la nitrone est alors rapidement solubilisée) pendant 26h. Le toluène et l'excès d'acétate de trifluorobuténol sont évaporés sous pression réduite et on obtient le produit mélange de stéréoisomères avec un rendement de 87% (ratio : (1)/(2) , 25/1).
- 10

REVENDICATIONS

- 5 1. composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 10
- ❖ R_f est un radical porteur d'un groupe perfluorométhylène, lequel groupe assure la liaison avec le reste de la molécule ;
 - ❖ R_1 et R_3 , qui peuvent être les mêmes ou différents, sont choisis parmi l'hydrogène et les radicaux alcoyles ou aryles ;
 - ❖ Ψ est un groupe électroattracteur tel que $\Psi-O-H$ soit un acide dont le pK_a (dans l'eau) est au plus égal à 8, avantageusement à 6, de préférence à 5.
- 15

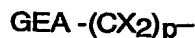
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Ψ est un groupe électroattracteur tel que $\Psi-O-H$ soit un acide dont le pK_a (dans l'eau) est au moins égal à 1, avantageusement à 2.

20

3. Composé selon les revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que l'un au moins des R_1 et R_3 , est un alcoyle léger (au plus 4 carbones) ou un hydrogène, avantageusement un hydrogène.

25

4. Composé selon les revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le radical R_f est de formule (II) :



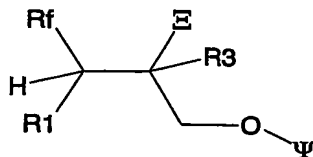
où :

- 30
- les X , identiques ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule C_nF_{2n+1} , avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition que les X du groupement méthylène porteur de la liaison ouverte ne soient pas des chlores et que l'un d'entre eux au moins soit un fluor ;
 - GEA est un groupe hydrocarboné ou électroattracteur (c'est-à-dire que la constante de Hammett σ_p (sigma p) est >0 , avantageusement au moins égale

à 0,2, de préférence inerte, avantageusement, quand p est égal à 1, groupe électroattracteur ;

- p est un entier positif.

- 5 5. Composé selon les revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que R1 est hydrogène.
6. Composé selon les revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que R3 est hydrogène.
- 10 7. Composé selon les revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que R1 et R3 sont hydrogènes.
8. Composé selon les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que R_f est un perfluoroalcoyle de formule générale C_rF_{2r+1} où r est un entier positif allant de 1 à 10, avantageusement de 1 à 5, de préférence de 1 à 3.
- 15 9. Composé selon les revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que R_f est choisi parmi les radicaux trifluorométhyle, pentafluoroéthyle et heptafluoropropyle.
- 20 10. Composé selon les revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que Ψ est un acyle.
11. Composé selon les revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que Ψ est un acyle tel que le pK_a de Ψ-O-H soit au moins égal à environ 2, avantageusement Ψ-O-H est un acide alcanoïque avec de 1 à 8 atomes de carbone, de préférence de 2 à 5.
- 25 12. Procédé de synthèse de composé de formule (I), caractérisé par le fait qu'il comporte la mise en contact d'un composé de formule (III)
- 30



Où E est un groupe partant choisi parmi les pseudohalogène et les halogènes, avantageusement chlore ou brome ;

avec une base choisie parmi les bases azotées fortes dont l'acide associé présente un pKa au moins égal à 12 et/ou parmi les bases anioniques avec la condition que lorsque la base est une base anionique non azotée cette dernière est en présence d'un solvant ou un mélange de solvants polaires.

5

13. Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que la base est une base anionique non azotée et par le fait que ledit solvant polaire présente un solvant dont l'indice donneur est au moins égal à 10, avantageusement à 15, de préférence à 20.

10

14. Procédé selon les revendications 12 et 13 caractérisé par le fait que la base est une base anionique non azotée et par le fait que ledit solvant polaire est un solvant miscible à l'eau en toute proportion.

15

15. Procédé selon les revendications 12 à 14, caractérisé par le fait que la base est une base anionique non azotée et par le fait que ledit solvant polaire ne présente pas de fonction acide c'est-à-dire que le pKa de l'hydrogène le plus acide dudit solvant est au moins égal à 20, avantageusement à 25, de préférence à 30.

20

16. Procédé selon la revendication 12, caractérisé par le fait que ladite base est une base azotée anionique, avantageusement choisie parmi les sels, notamment alcalins ou alcalino-terreux, d'amines silylées et les silylamines.

25

17. Procédé selon les revendications 12 et 16, caractérisé par le fait que ladite base est l'anion d'une silylamine choisie parmi les sels alcalins et alcalino-terreux de l'HMDZ (hexaméthylidisilazane).

30

18. Procédé selon les revendications 12, 16 et 17, caractérisé par le fait que ladite base est mise en œuvre en présence d'un solvant polaire avantageusement aprotique.

35

19. Procédé selon la revendication 12, caractérisé par le fait que ladite base est une base porteuse d'au moins 2 azotes trivalents.

20. Procédé selon les revendications 12 et 19, caractérisé par le fait que ladite base porteuse d'au moins 2 azotes trivalents est telle que lesdits 2 azotes sont conjugués par l'intermédiaire d'au moins une double-liaison.

21. Procédé selon les revendications 12, 19 et 20, caractérisé par le fait que ladite base porteuse d'au moins 2 azotes trivalents est telle que lesdits 2 azotes trivalents forment un système de liaison comportant une imine conjuguée avec le doublet d'une amine.
22. Utilisation du composé de formule (I) comme précurseur d'hétérocycle substitué par un groupe R_f par cyclocondensation avec un co-substrat porteur de 2 double-liaisons.
23. Utilisation selon la revendication 22, caractérisée par le fait que ladite cyclocondensation est de type 3+2.
24. Utilisation selon les revendications 22 et 23, caractérisée par le fait que le co-substrat est un composé organique porteur d'un azote pentavalent lui-même porteur de 2 double-liaisons (y compris les liaisons de type donneur-accepteur) dont au moins une double-liaison relie ledit azote à un carbone.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

101/FR 03/03780

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C69/007

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/75101 A (BUENO MELENDO ANA BELEN ; COLLADO CANO IVAN (ES); GONZALEZ GARCIA M) 14 December 2000 (2000-12-14) page 99; example A	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 11, 26 December 1995 (1995-12-26) & JP 07 224282 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 22 August 1995 (1995-08-22) page 6; example 8	1-11
X	EP 0 944 044 A (SONY CORP) 22 September 1999 (1999-09-22) page 6; example 20; table 1	1-8, 10, 11
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2004

Date of mailing of the international search report

28/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koessler, J-L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 03/03780

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 254 660 A (KIRCHMEYER STEPHAN ET AL) 19 October 1993 (1993-10-19) column 9; example 2.1 ---	1-12, 18-21
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 03, 28 April 1995 (1995-04-28) & JP 06 345987 A (MITSUBISHI KASEI CORP), 20 December 1994 (1994-12-20) Composé 3-11 page 4; examples 3-11 ---	1-8, 10
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 08, 29 September 1995 (1995-09-29) & JP 07 118554 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 9 May 1995 (1995-05-09) composé 7 page 3, column 2 ---	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 02, 29 February 1996 (1996-02-29) & JP 07 278551 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 24 October 1995 (1995-10-24) Composé 6 page 7 ---	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 02, 29 February 1996 (1996-02-29) & JP 07 278450 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 24 October 1995 (1995-10-24) Composé 3-11 page 5 ---	1-8, 10
X	EP 0 742 218 A (SANKYO CO ;UBE INDUSTRIES (JP)) 13 November 1996 (1996-11-13) ex. 60 p. 56, ref. ex. 22 p. 66, ref. ex 45 p. 71, ref. ex 68 p. 75 ---	1-11
X	WO 00/39062 A (KELLY STEPHEN MALCOLM ;SECR DEFENCE (GB); SKELTON GRAHAM WILLIAM ()) 6 July 2000 (2000-07-06) (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enyl toluene-4-sulfonate p. 13 ---	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 12, 12 December 2002 (2002-12-12) & JP 2002 245611 A (SONY CORP), 30 August 2002 (2002-08-30) Exemples 1-3 premier tableau p. 9 ---	1-8, 10
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03780

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 04, 2 April 2003 (2003-04-02) & JP 2002 352413 A (SONY CORP), 6 December 2002 (2002-12-06) Exemples 3, 4 premier tableau p. 10 ---	1-8, 10
X	JP 52 145382 A (CIBA GEIGY AG) 3 December 1977 (1977-12-03) Composé 15.2 p. 405 colonne 2 Second composé p. 411 colonne 2 ---	1-5, 8-11
X	DOLENCE J M ET AL: "Synthesis of Analogs of Farnesyl Diphosphate" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 1, 1996, pages 119-130, XP004104589 ISSN: 0040-4020 Composé 3 page 129 ---	1-4, 6, 8-11
X	REARDON ET AL.: BIOCHEMISTRY, no. 25, 1986, pages 5609-5616, XP002251142 page 5609, last paragraph -page 5610, paragraph 2 ---	1-4, 6, 8-11
X	PEGLOTTI ET AL.: J. AM. CHEM. SOC., vol. 83, - 1961 pages 3251-3258, XP002251144 Composé IIb, IIc ---	1-11
X	QUISTAD ET AL.: J. AGRIC. FOOD CHEM., vol. 33, 1985, pages 47-50, XP002251145 page 48, column 2, last paragraph; figure 1 ---	1-4, 6, 8-11
X	POULTER ET AL.: BIOCHEMISTRY, vol. 16, no. 25, 1977, pages 5470-5478, XP002251146 page 5472, column 2 ---	1-11
X	LEWIS ET AL.: J. AM. CHEM. SOC., vol. 90, 1968, pages 662-668, XP002251147 page 662, column 2; example V; table I ---	1-11
X	GASSMAN ET AL.: J. ORG. CHEM., vol. 49, no. 12, 1984, pages 2258-2273, XP002251148 page 2272, column 2, paragraph 6 -page 2273, column 1, paragraph 1; examples 37A-C ---	1-5, 8-11

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

FR 03/03780

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CIRKVA ET AL.: J. OF FLUORINE CHEM., vol. 83, 1997, pages 151-158, XP002251149 Schéma 2 page 154 -----	1-11
X	FAIGL ET AL.: TETRAHEDRON , vol. 53, no. 30, 1997, pages 13001-13008, XP002251150 Composé 4a schéma 2 page 13002 -----	1-4,6, 8-11
X	HU ET AL.: CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 15, no. 5, 1997, pages 472-474, XP009015100 page 473; examples 1E,2E; table 1 -----	1-7,10, 11
X	FELIX ET AL.: J. CHEM. RES. MINIPRINT, vol. 10, 1993, pages 2627-2648, XP009015141 P. 2629 Schema 3 Composé 7 -----	1-11
X	HANZAWA ET AL.: CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, no. 4, 1990, pages 1104-1106, XP001154251 P. 1105 Tableau I composés 4, 6, 7 -----	1-6,8-11
X	CIRKVA ET AL.: J. FLUORINE CHEM., vol. 102, 2000, pages 349-361, XP002251151 page 353, column 1, paragraph 2 -column 2, paragraph 1; example 11 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

T/FR 03/03780

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0075101	A	14-12-2000	AU	5073600 A	28-12-2000
			WO	0075101 A1	14-12-2000
			EP	1189873 A1	27-03-2002
			US	6498180 B1	24-12-2002
JP 07224282	A	22-08-1995	NONE		
EP 0944044	A	22-09-1999	CN	1236942 A	01-12-1999
			EP	0944044 A2	22-09-1999
			JP	11328658 A	30-11-1999
US 5254660	A	19-10-1993	DE	4136768 A1	13-05-1993
			CA	2082366 A1	09-05-1993
			EP	0540976 A1	12-05-1993
			JP	5255470 A	05-10-1993
JP 06345987	A	20-12-1994	NONE		
JP 07118554	A	09-05-1995	JP	3458423 B2	20-10-2003
JP 07278551	A	24-10-1995	NONE		
JP 07278450	A	24-10-1995	NONE		
EP 0742218	A	13-11-1996	AT	229020 T	15-12-2002
			AU	680998 B2	14-08-1997
			AU	1465795 A	08-08-1995
			DE	69529056 D1	16-01-2003
			DE	69529056 T2	13-11-2003
			DK	742218 T3	13-01-2003
			EP	0742218 A1	13-11-1996
			FI	962892 A	16-09-1996
			HK	1015609 A1	13-06-2003
			NO	962998 A	17-09-1996
			RU	2146257 C1	10-03-2000
			US	6063782 A	16-05-2000
			CA	2181553 A1	27-07-1995
			CN	1143964 A ,B	26-02-1997
			CZ	9602084 A3	11-12-1996
			ES	2185693 T3	01-05-2003
			HU	77998 A2	28-04-1999
			JP	3143571 B2	07-03-2001
			JP	7247285 A	26-09-1995
			WO	9519980 A1	27-07-1995
			NZ	278675 A	27-07-1997
			PT	742218 T	28-02-2003
WO 0039062	A	06-07-2000	EP	1150937 A1	07-11-2001
			WO	0039062 A1	06-07-2000
			JP	2004507438 T	11-03-2004
JP 2002245611	A	30-08-2002	NONE		
JP 2002352413	A	06-12-2002	NONE		
JP 52145382	A	03-12-1977	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03780

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplementary sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-24

Claims 1-11 relate to a compound of formula (I).

Claims 12-21 relate to a method for synthesising the compound of formula (I).

Claims 22-24 relate to the use of a compound of formula (I) as a heterocycle precursor.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche internationale No
FR 03/03780

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07C69/007

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00/75101 A (BUENO MELENDO ANA BELEN ; COLLADO CANO IVAN (ES); GONZALEZ GARCIA M) 14 décembre 2000 (2000-12-14) page 99; exemple A	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 11, 26 décembre 1995 (1995-12-26) & JP 07 224282 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 22 août 1995 (1995-08-22) page 6; exemple 8	1-11
X	EP 0 944 044 A (SONY CORP) 22 septembre 1999 (1999-09-22) page 6; exemple 20; tableau 1	1-8, 10, 11
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 mai 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/05/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Koessler, J-L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Donnée internationale No
FR 03/03780

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 254 660 A (KIRCHMEYER STEPHAN ET AL) 19 octobre 1993 (1993-10-19) colonne 9; exemple 2.1 ---	1-12, 18-21
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 03, 28 avril 1995 (1995-04-28) & JP 06 345987 A (MITSUBISHI KASEI CORP), 20 décembre 1994 (1994-12-20) Composé 3-11 page 4; exemples 3-11 ---	1-8, 10
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 08, 29 septembre 1995 (1995-09-29) & JP 07 118554 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 9 mai 1995 (1995-05-09) composé 7 page 3, colonne 2 ---	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 02, 29 février 1996 (1996-02-29) & JP 07 278551 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 24 octobre 1995 (1995-10-24) Composé 6 page 7 ---	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 02, 29 février 1996 (1996-02-29) & JP 07 278450 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 24 octobre 1995 (1995-10-24) Composé 3-11 page 5 ---	1-8, 10
X	EP 0 742 218 A (SANKYO CO ;UBE INDUSTRIES (JP)) 13 novembre 1996 (1996-11-13) ex. 60 p. 56, ref. ex. 22 p. 66, ref. ex 45 p. 71, ref. ex 68 p. 75 ---	1-11
X	WO 00/39062 A (KELLY STEPHEN MALCOLM ;SECR DEFENCE (GB); SKELTON GRAHAM WILLIAM ()) 6 juillet 2000 (2000-07-06) (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enyl toluene-4-sulfonate p. 13 ---	1-11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 12, 12 décembre 2002 (2002-12-12) & JP 2002 245611 A (SONY CORP), 30 août 2002 (2002-08-30) Exemples 1-3 premier tableau p. 9 ---	1-8, 10
	--- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/03780

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 04, 2 avril 2003 (2003-04-02) & JP 2002 352413 A (SONY CORP), 6 décembre 2002 (2002-12-06) Exemples 3, 4 premier tableau p. 10 ---	1-8,10
X	JP 52 145382 A (CIBA GEIGY AG) 3 décembre 1977 (1977-12-03) Composé 15.2 p. 405 colonne 2 Second composé p. 411 colonne 2 ---	1-5,8-11
X	DOLENCE J M ET AL: "Synthesis of Analogs of Farnesyl Diphosphate" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 1, 1996, pages 119-130, XP004104589 ISSN: 0040-4020 Composé 3 page 129 ---	1-4,6, 8-11
X	REARDON ET AL.: BIOCHEMISTRY, no. 25, 1986, pages 5609-5616, XP002251142 page 5609, dernier alinéa -page 5610, alinéa 2 ---	1-4,6, 8-11
X	PEGLOTTI ET AL.: J. AM. CHEM. SOC., vol. 83, - 1961 pages 3251-3258, XP002251144 Composé IIb, IIc ---	1-11
X	QUISTAD ET AL.: J. AGRIC. FOOD CHEM., vol. 33, 1985, pages 47-50, XP002251145 page 48, colonne 2, dernier alinéa; figure 1 ---	1-4,6, 8-11
X	POULTER ET AL.: BIOCHEMISTRY, vol. 16, no. 25, 1977, pages 5470-5478, XP002251146 page 5472, colonne 2 ---	1-11
X	LEWIS ET AL.: J. AM. CHEM. SOC., vol. 90, 1968, pages 662-668, XP002251147 page 662, colonne 2; exemple V; tableau I ---	1-11
X	GASSMAN ET AL.: J. ORG. CHEM., vol. 49, no. 12, 1984, pages 2258-2273, XP002251148 page 2272, colonne 2, alinéa 6 -page 2273, colonne 1, alinéa 1; exemples 37A-C ---	1-5,8-11
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

FR 03/03780

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CIRKVA ET AL.: J. OF FLUORINE CHEM., vol. 83, 1997, pages 151-158, XP002251149 Schéma 2 page 154 ----	1-11
X	FAIGL ET AL.: TETRAHEDRON , vol. 53, no. 30, 1997, pages 13001-13008, XP002251150 Composé 4a schéma 2 page 13002 ----	1-4,6, 8-11
X	HU ET AL.: CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 15, no. 5, 1997, pages 472-474, XP009015100 page 473; exemples 1E,2E; tableau 1 ----	1-7,10, 11
X	FELIX ET AL.: J. CHEM. RES. MINIPRINT, vol. 10, 1993, pages 2627-2648, XP009015141 P. 2629 Schema 3 Composé 7 ----	1-11
X	HANZAWA ET AL.: CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, no. 4, 1990, pages 1104-1106, XP001154251 P. 1105 Tableau I composés 4, 6, 7 ----	1-6,8-11
X	CIRKVA ET AL.: J. FLUORINE CHEM., vol. 102, 2000, pages 349-361, XP002251151 page 353, colonne 1, alinéa 2 -colonne 2, alinéa 1; exemple 11 -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

de Internationale No

PCT/FR 03/03780

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0075101	A	14-12-2000	AU 5073600 A WO 0075101 A1 EP 1189873 A1 US 6498180 B1	28-12-2000 14-12-2000 27-03-2002 24-12-2002
JP 07224282	A	22-08-1995	AUCUN	
EP 0944044	A	22-09-1999	CN 1236942 A EP 0944044 A2 JP 11328658 A	01-12-1999 22-09-1999 30-11-1999
US 5254660	A	19-10-1993	DE 4136768 A1 CA 2082366 A1 EP 0540976 A1 JP 5255470 A	13-05-1993 09-05-1993 12-05-1993 05-10-1993
JP 06345987	A	20-12-1994	AUCUN	
JP 07118554	A	09-05-1995	JP 3458423 B2	20-10-2003
JP 07278551	A	24-10-1995	AUCUN	
JP 07278450	A	24-10-1995	AUCUN	
EP 0742218	A	13-11-1996	AT 229020 T AU 680998 B2 AU 1465795 A DE 69529056 D1 DE 69529056 T2 DK 742218 T3 EP 0742218 A1 FI 962892 A HK 1015609 A1 NO 962998 A RU 2146257 C1 US 6063782 A CA 2181553 A1 CN 1143964 A ,B CZ 9602084 A3 ES 2185693 T3 HU 77998 A2 JP 3143571 B2 JP 7247285 A WO 9519980 A1 NZ 278675 A PT 742218 T	15-12-2002 14-08-1997 08-08-1995 16-01-2003 13-11-2003 13-01-2003 13-11-1996 16-09-1996 13-06-2003 17-09-1996 10-03-2000 16-05-2000 27-07-1995 26-02-1997 11-12-1996 01-05-2003 28-04-1999 07-03-2001 26-09-1995 27-07-1995 27-07-1997 28-02-2003
WO 0039062	A	06-07-2000	EP 1150937 A1 WO 0039062 A1 JP 2004507438 T	07-11-2001 06-07-2000 11-03-2004
JP 2002245611	A	30-08-2002	AUCUN	
JP 2002352413	A	06-12-2002	AUCUN	
JP 52145382	A	03-12-1977	AUCUN	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

le internationale n°
PCT/FR 03/03780

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☒ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-24

Les revendications 1-11 concernent un composé de formule (I).

Les revendications 12-21 concernent un procédé de synthèse de composé de formule (I).

Les revendications 22-24 concernent l'utilisation d'un composé de formule (I) comme précurseur d'hétérocycle.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.